

**КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА  
CLINICAL MEDICINE**

УДК 616.24-036.12-06

DOI: 10.18413/2313-8955-2017-3-2-3-8

**Оболонкова Н.И.,  
Масленников А.А.****ВЛИЯНИЕ СПИОЛТО РЕСПИМАТ НА ЛЕГОЧНУЮ ГИПЕРТЕНЗИЮ  
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия. E-mail: obolonkova@bsu.edu.ru

**Аннотация.** Одним из важнейших следствий бронхиальной обструкции при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является формирование легочной гипертензии (ЛГ) и хронического легочного сердца. Недостаточно изучен вопрос о влиянии препарата Спиолто Респимат на гемодинамику в бассейне легочной артерии. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния длительного применения Спиолто Респимат на ЛГ у больных ХОБЛ. Исследованы 30 больных 3-й стадии с ЛГ на фоне постоянной терапии ингаляционным препаратом по 2 дозы 1 раз в день в течение 24 недель. Оценивали клиническое состояние пациентов с использованием балльной оценки выраженности кашля, мокроты, одышки, аускультативных изменений в легких, проводили спирометрию, рентгенографию легких, ЭКГ, эхокардиографию. На фоне терапии в течение 24 недель произошло уменьшение основных симптомов заболевания с  $7,6 \pm 0,4$  до  $1,6 \pm 0,2$  баллов ( $p < 0,05$ ), снижение среднего давления в легочной артерии с  $32,3 \pm 0,8$  до  $23,2 \pm 1,2$  мм рт.ст. Длительная бронходилатационная терапия Спиолто Респимат приводит к снижению давления в легочной артерии, поэтому может быть включена в алгоритм лечения ЛГ у больных ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, Спиолто Респимат

**N.I. Obolonkova,  
A.A. Maslennikov****EFFICIENCY OF SPIOLTO RESPIMAT AND ITS INFLUENCE  
ON PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS WITH CHRONIC  
OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE**

Belgorod State National Research University, 85 Pobeda St., Belgorod, 308015 Russia.  
E-mail: obolonkova@bsu.edu.ru

**Abstract.** In chronic obstructive pulmonary disease (COPD), one of the most important consequences of bronchial obstruction is the formation of pulmonary hypertension (PH) and chronic pulmonary heart. At present, the question of the effect of the Spiolto Respimat preparation on hemodynamics in the pulmonary artery basins has not been sufficiently studied. The purpose of this work is to study the effect of prolonged spin-relaxation on PH in COPD patients with prolonged use. 30 patients with the 3rd stage of PH were examined on the background of the main therapy with an inhalation drug with 2 doses once a day within 24 weeks. Using the scales (expressed cough, sputum, dyspnea, auscultatory changes in the lungs), the clinical status of the patients was assessed, ECG, lung radiography, spirometry, echocardiography, and quality of life evaluation were performed. Against the background of the 24-weeks treatment, the main symptoms of the disease decreased from  $7.5 \pm 0.3$  to  $1.6 \pm 0.3$  ( $p < 0.05$ ), a decrease in the mean pulmonary artery pressure from  $32.4 \pm 0.8$  Up to  $23.3 \pm 1.2$  mm Hg. The quality of life of patients has improved on scales reflecting physical and mental health. Spiolto Respimat, as a variant of a long bronchodilation therapy, leads to a significant reduction in the pulmonary artery pressure and can be used in the treatment of PH in with patients COPD.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease; pulmonary hypertension; Spiolto Respimat

**Введение.** «Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одно из наиболее распространенных заболеваний органов дыхания» [3, 5]. Характерной чертой этого заболевания является прогрессирующая бронхиальная обструкция, определяющая степень тяжести и развитие осложнений [1, 8]. В последние годы отмечается рост клинически тяжелых форм ХОБЛ с развитием легочно-сердечной недостаточности, что приводит к инвалидизации и преждевременной смерти.

Одним из важнейших следствий бронхиальной обструкции «является легочная гипертензия (ЛГ), существенно влияющая на течение заболевания» [3, 5]. Хроническое легочное сердце, нередко наблюдаемое во 2-й стадии ХОБЛ и практически всегда осложняющее 3-ю стадию [4, 9] заболевания – естественный результат длительно существующей ЛГ. 84% больных ХОБЛ умирают от декомпенсированной сердечной недостаточности, как следствие ЛГ. Ведущим патогенетическим звеном нарушений гемодинамики в малом круге кровообращения являются обструктивные изменения вентиляции.

В настоящее время не существует единого мнения о целесообразности систематического применения гипотензивных средств для снижения уровня ЛГ [6, 7, 12]. В то же время бронходилататоры занимают центральное место в базисной терапии ХОБЛ. Эффективность их применения в значительной мере зависит от полноты доставки в респираторную систему с учетом нарушений вентиляционных функций легких [4, 10, 11], что является основанием для модификации методов доставки (использование устройства Респимат).

Недостаточно изученным остается влияние бронходилатирующей терапии препаратом Спиолто Респимат на уровень давления в легочной артерии.

**Цель исследования:** изучить влияния наиболее распространенной комбинации ингаляционных бронхорасширяющих средств  $\beta_2$ -агонистов (олодатерол) и антихолинергических препаратов (тиотропия бромид) на ЛГ у больных ХОБЛ при длительном применении.

**Материалы и методы исследования.** Обследованы 30 больных ХОБЛ 2-3-й стадии, не получавших ранее постоянной базисной терапии бронхорасширяющими препаратами.

«Диагноз ХОБЛ ставился на основании критериев программы GOLD (2013) и Федеральной программы по ХОБЛ» [3, 5]. Важным условием включения больных в исследование было наличие ЛГ (более 30 мм рт. ст. среднее давление в легочной артерии).

Обследование больных состояло из 2 этапов: 1-й для выявления лиц с ЛГ – скрининговый, 2-й для решения основных задач исследования – основной. Исходно было проведено физикальное обследование. Затем изучались общий анализ крови и мокроты, ЭКГ, рентгенография грудной клетки, ФДВ с бронходилатирующими тестами, эхокардиография.

После постановки диагноза ХОБЛ и обнаружения ЛГ больные включались в исследование. Пациенты получали постоянную поддерживающую терапию  $\beta_2$ -агонистом длительного действия и антихолинергическим препаратом в виде фиксированной комбинации (олодатерол + тиотропия бромид, 0,0025 мг + 0,0025 мг, дозированный раствор для ингаляций со специальным устройством (Спиолто Респимат)) – 2 дозы 1 раз в день в течение 24 нед.

Клиническое обследование больного включало в себя сбор анамнеза (оценку длительности заболевания, индекс курения) и объективное обследование пациента. Индекс курения (ИК) – количество пачек-лет определяли согласно формуле:  $ИК = (\text{количество выкуриваемых сигарет в день} \times \text{стаж курения}) : 20$ .

Клиническая картина заболевания (наличие и выраженность кашля, характер мокроты, одышка, аускультативная картина в легких) подсчитывалась с применением балльной оценки выраженности этих симптомов.

«Оценка выраженности симптома в баллах:

- Одышка: 0 баллов – отсутствие симптома; 1 балл – минимальное проявление признака, неограниченная активность; 2 балла – выраженное проявление признака, ограничивающее активность; 3 балла – симптом резко ограничивает активность.

- Кашель: 0 баллов – отсутствие симптома; 1 балл – только утром; 2 балла – редкие эпизоды (2-3) в течение дня; 3 балла – частые (более 3 раз) в течение дня.

- Хрипы: 0 баллов – отсутствие симптома; 1 балл – единичные, постоянные; 3 балла – множественные, постоянные.

- Количество отделяемой мокроты: 0 баллов – отсутствие; 1 балл – скудное количество, постоянно; 3 балла – умеренное количество (до 50 мл) в течение дня; 4 балла – больше 50 мл в течение дня.

- Ночное удушье: 0 баллов – отсутствие симптома; 1 балл – иногда; 2 балла – 1 раз в неделю; 3 балла – ежедневно» [5].

Спирометрия проведена на аппарате «Мастер Лаб» («Эрих Йегер»). Мы оценивали следующие параметры: объем форсированного вдоха в 1 с (ОФВ), соотношение ОФВ/ФЖЕЛ – тест Тиффно,

форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), пиковая скорость выдоха 50 и 25 (МСВ50, МСВ25). Бронходилатационный тест проведен согласно критериям ERS (оценивались три воспроизводимые попытки с 200 мкг Сальбутамола).

Электрокардиограмма проводилась в 12 стандартных отведениях.

Доплеровская эхокардиограмма проводилась на аппарате Konton Sigma4. «Определялись следующие параметры: среднее давление в легочной артерии (Рар), аорта (АО), левое предсердие (ЛП), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО), конечный систолический объем левого желудочка (КСО), конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР), размер правого желудочка (ПЖ), размер правого предсердия (ПП), задняя стенка левого желудочка (ЗСЖЛ), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ)» [5].

Лабораторные исследования крови включали в себя общий анализ крови и мокроты.

Рентгенография легких была выполнена в прямой и боковой проекциях.

Для оценки качества жизни пациентов (субъективная оценка благополучия и удовлетворенности) использовали опросник ВОЗ WHOQOL-100 (вариант самостоятельного заполнения). В группу сравнения по качеству жизни были включены 20 здоровых людей без вредных привычек (табакокурение, курение кальяна).

Наблюдение за нежелательными явлениями проводилось в течение всего исследования.

Сравнение данных проводилось с использованием парного t-теста. Статистически значимым считалось значение  $p < 0,05$ . Обработку данных проводили с помощью программы SPSS-11 в среде Windows XP.

## Результаты и обсуждение.

На первом этапе исследования из 30 больных ХОБЛ у 26 отмечалось повышение среднего давления в легочной артерии Рла более 30 мм рт. ст. Эти пациенты и были включены в дальнейшее исследование. Из них 20 мужчин, 6 женщин в возрасте от 44 до 74 лет. Средний возраст составил  $60,4 \pm 1,5$  года. Длительность заболевания колебалась от 3 до 12 лет, составив в среднем  $8,6 \pm 1,4$  года. Индекс курения колебался от 4 до 80 пачек-лет, составив в среднем  $37,4 \pm 5,3$  пачек-лет. Из сопутствующих заболеваний у 10 человек была артериальная гипертензия, у 3 –

атеросклеротический кардиосклероз, находящиеся в компенсированном состоянии.

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки у подавляющего большинства больных наблюдались изменения со стороны легких и со стороны сердца и сосудов. Рентгенологические изменения со стороны легких отмечались у 70% больных. Наиболее часто (в 60% случаев) регистрировались признаки эмфиземы легких, соответственно низкое состояние купола диафрагмы. Достаточно часто, у 1/3 больных, определялось усиление легочного рисунка, однако, уплотнение корней легких, диффузный пневмосклероз определялись у небольшого числа больных. Также у 4 пациентов определялись плевральные спайки. У 9 пациентов изменения со стороны легких при рентгенологическом обследовании не были обнаружены.

При анализе выявленных изменений со стороны сердца и сосудов наиболее часто встречались уплотнение и удлинение аорты (40% больных) и увеличение левого желудочка (33%), что можно объяснить, в первую очередь, старшей возрастной группой больных и наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (в частности артериальной гипертензии). У 1/5 больных при рентгенологическом обследовании были выявлены признаки легочного сердца. Тем не менее у 33% больных не было выявлено каких-либо изменений сердца и крупных сосудов при рентгенологическом обследовании.

Полученные данные подтверждают недостаточную информативность рентгенологического метода обследования у больных ХОБЛ, а также как и для выявления легочной гипертензии у данной категории пациентов.

При электрокардиографическом исследовании существенных изменений у включенных в исследование пациентов не отмечалось. Наиболее часто регистрировалась гипертрофия ЛЖ и синусовая тахикардия (33% случаев), что объясняется наличием сопутствующих заболеваний и имеющимся патологическим процессом. ЭКГ-признаки повышения давления в легочной артерии и/или правых отделах сердца в виде гипертрофии ПП, изменения электрической оси сердца, блокады правой ножки пучка Гиса отмечались у половины больных.

Изменения основных клинических признаков ХОБЛ в течение 24-недельного систематического приема Спиолто Респимат с исходным баллом  $7,5 \pm 0,3$ . Через 4 недели постоянной

бронхолитической терапии состояние больных значительно улучшилось – уменьшился кашель, одышка, хрипы в легких, определялись у меньшего числа больных. Средний балл снизился до  $4,4 \pm 0,4$  ( $p < 0,05$ ). При продолжении постоянной терапии олодатерол + тиотропия бромид определялось дальнейшее улучшение общего самочувствия и уменьшение проявлений основных симптомов заболевания, что нашло

отражение в дальнейшем снижении общего балла клинических симптомов до  $3,2 \pm 0,4$  через 12 недель и до  $1,6 \pm 0,3$  через 24 недели лечения ( $p < 0,05$ ).

Анализ крови и мочи (в начале и в конце исследования) не выявили существенно значимых изменений.

Результаты исследования функции внешнего дыхания представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели ФДВ у больных ХОБЛ в течение применения Спиолто Респимат

Table 1

Parameters of PDE in patients with COPD while using Spiolto Respimat

| Параметры | Исходно         |                  | Через 4 нед.    |                  | Через 12 нед    |                  | Через 24 нед    |                  |
|-----------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|
|           | Л               | % от<br>должного | Л               | % от<br>должного | Л               | % от<br>должного | Л               | % от<br>должного |
| ЖЕЛ       | $2,3 \pm 0,14$  | $64,8 \pm 2,6$   | $3,06 \pm 0,17$ | $79,0 \pm 3,5$   | $2,7 \pm 0,16$  | $77,8 \pm 3,1$   | $2,7 \pm 0,12$  | $83,6 \pm 2,8$   |
| ФЖЕЛ      | $1,4 \pm 0,11$  | $67,4 \pm 2,9$   | $2,0 \pm 0,15$  | $83,0 \pm 4,1$   | $1,8 \pm 0,14$  | $80,5 \pm 3,0$   | $1,8 \pm 0,10$  | $87,2 \pm 3,0$   |
| ОФВ1      | $2,3 \pm 0,14$  | $47,7 \pm 2,6$   | $2,97 \pm 0,17$ | $58,3 \pm 3,3$   | $2,7 \pm 0,15$  | $57,9 \pm 2,9$   | $2,7 \pm 0,12$  | $66,6 \pm 2,5$   |
| ОФВ1\ФЖЕЛ | $59,0 \pm 1,70$ | $69,1 \pm 2,5$   | $65,6 \pm 2,20$ | $71,2 \pm 2,9$   | $61,4 \pm 2,30$ | $71,9 \pm 2,2$   | $64,9 \pm 1,75$ | $79,2 \pm 2,7$   |
| ПВС       | $3,3 \pm 0,27$  | $43,1 \pm 2,6$   | $5,2 \pm 0,39$  | $57,8 \pm 3,4$   | $4,8 \pm 0,30$  | $60,0 \pm 2,9$   | $4,3 \pm 0,29$  | $63,8 \pm 3,1$   |
| МСВ50     | $1,07 \pm 0,14$ | $21,1 \pm 1,9$   | $2,2 \pm 0,30$  | $25,3 \pm 2,3$   | $1,76 \pm 0,28$ | $23,0 \pm 2,4$   | $1,52 \pm 0,10$ | $31,2 \pm 2,3$   |
| МСВ25     | $1,7 \pm 0,26$  | $23,8 \pm 2,1$   | $1,2 \pm 0,16$  | $28,0 \pm 2,9$   | $0,8 \pm 0,12$  | $25,9 \pm 2,4$   | $0,9 \pm 0,16$  | $31,9 \pm 2,9$   |

Исходные показатели ФДВ свидетельствовали о выраженности обструкции, что характерно для больных ХОБЛ 3 стадии, не получавших ранее систематического лечения. Через 4 недели лечения олодатеролом+тиотропий произошли следующие изменения функциональных показателей: увеличение ФЖЕЛ до  $83,0 \pm 4,1\%$ , ЖЕЛ до  $79,0 \pm 3,5$  ( $p < 0,05$ , по сравнению с исходными величинами), ОФВ1 до  $58,3 \pm 3,3\%$  от должного. Также статистически достоверно возросло значение таких показателей, как ПСВ и МСВ50.

Через 12 недель лечения сохранялось достигнутое улучшение функций внешнего дыхания: ЖЕЛ –  $77,8 \pm 3,1\%$ , ФЖЕЛ –  $80,5 \pm 3,0$ , ОФВ1 –  $57,9 \pm 2,9\%$ , ПСВ –  $60,0 \pm 2,9\%$  ( $p < 0,05$ , по сравнению с исходными значениями). Было возможно достижение плато в изменениях функциональных параметров, однако при исследовании ФДВ через 24 недели постоянного приема Спиолто продолжалось дальнейшее улучшение показателей проходимости бронхов. Так, ЖЕЛ возрастает до  $83,6 \pm 2,8\%$ , ФЖЕЛ – до  $87,2 \pm 3,0$ , ОФВ1 – до  $66,6 \pm 2,5\%$ , ПСВ – до  $63,8 \pm 3,1\%$ . Обращает на себя внимание увеличение ПСВ на  $19,2 \pm 2,7\%$ . Интересно, что через 24 недели лечения достигает статистически

значимых величин и возрастание соотношения ОФВ1 /ФЖЕЛ.

Необходимость постоянного и адекватного применения комбинированной ингаляционной бронходилатирующей терапии подчеркивают полученные данные еще раз. Она оказывается достаточно эффективной даже у лиц, ранее систематически не получавших базисную бронходилатирующую терапию (несмотря на длительный срок ( $8,6 \pm 1,4$  года) существования заболевания до начала систематического лечения и возможное формирование не обратимых изменений).

При проведении эхокардиографического исследования исходно среднее давление в легочной артерии Рла было повышено до  $32,4 \pm 0,8$  мм рт. ст. Существенных изменений не имели другие параметры Эхо КГ (табл. 2). Через 12 недель регулярного приема бронходилатационной терапии препаратом Спиолто, среднее Рла снизилось до  $25,8 \pm 0,9$  ( $p < 0,05$ ). Через 24 недели лечения определение среднего Рла показало дальнейшее его снижение до  $23,3 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ). Необходимо продолжение исследования для объяснения причин и механизмов уменьшения через 24 недели КДР.



Таблица 2

Изменения эхокардиограммы у больных ХОБЛ при длительном применении Спиолто Респимат

Table 2

**Changes in the echocardiogram in patients with COPD with prolonged use of Spiolto Respimat**

| Параметры | Исходные  | Через 12 нед |            | Через 24 нед |            |
|-----------|-----------|--------------|------------|--------------|------------|
| ПЖ, см    | 2,7±0,03  | 2,7±0,03     | 0,02±0,01  | 2,7±0,03     | 0,02±0,01  |
| ПП        | 2,8±0,02  | 2,8±0,02     | 0,001±0,02 | 2,8±0,02     | 0,001±0,02 |
| АО, см    | 3,2±0,7   | 3,2±0,7      | 0,001±0,02 | 3,2±0,7      | 0,02±0,03  |
| ЛП, см    | 3,4±0,8   | 3,5±0,9      | 0,04±0,06  | 3,6±0,3      | 0,1±0,2    |
| ЗСЛЖ      | 0,9±0,02  | 0,9±0,01     | 0,04±0,07  | 0,9±0,01     | 0,001±0,02 |
| МЖП       | 0,9±0,03  | 0,9±0,01     | 2±0,008    | 0,9±0,03     | 0,01±0,02  |
| КДО, мл   | 109,6±5,2 | 111,9±4,7    | 2,27±3,6   | 113,8±5,05   | 4,1±4,3    |
| КСО, мл   | 39,5±1,8  | 40,1±2,2     | 0,6±1,2    | 40,6±2,5     | 0,9±1,7    |
| КДР, см   | 4,9±0,7   | 4,8±0,2      | 0,7±0,03   | 4,7±0,1      | 0,1±0,05   |
| КСР, см   | 3,1±0,7   | 3,1±0,7      | 0,01±0,07  | 3,1±0,8      | 0,02±0,07  |
| ФВЛЖ      | 66,5±0,8  | 66,7±1,0     | 1,7±1,1    | 66,7±1,0     | 0,01±1,03  |
| Рла       | 32,4±0,8  | 25,8±0,9     | 6,5±1,1    | 23,3±1,2     | 9,3±1,3    |

Таким образом, использование регулярной длительной бронходилатационной терапии у больных ХОБЛ приводит к снижению ЛГ.

В отличие от здоровых, качество жизни больных ХОБЛ было исходно нарушено по шкалам, характеризующим уровень зависимости, сферу физического и психологического здоровья.

После проведенного лечения в течение 3-х месяцев было очевидно, что проводимая бронходилатационная терапия препаратом Спиолто привела к достоверному снижению параметра зависимость от лекарств и медицинской помощи с  $42,7 \pm 2,8$  до  $36,8 \pm 3,7$  ( $p < 0,01$ ). Увеличилось значение параметров физическая сфера с  $43,8 \pm 2,1$  до  $46,7 \pm 3,2$  ( $p < 0,08$ ) и психологическая сфера с  $50,8 \pm 3,4$  до  $52,5 \pm 2,1$  ( $p < 0,1$ ). Больные стали более активны, улучшился сон и качество жизни.

#### Заключение

Регулярная комбинированная бронходилатационная терапия с использованием Спиолто Респимат эффективно снижает давление в легочной артерии у больных ХОБЛ, достоверно улучшала качество жизни (оцененное по методике, рекомендованной ВОЗ) и может быть рекомендована к включению в протоколы их лечения.

Информация о конфликте интересов: авторы не имеют конфликта интересов для декларации.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interests to declare.

#### Список литературы

- Ефремова О.А., Ходош Э.М., Ефименко Е.В. Диагностические признаки для вероятностной оценки риска обострений хронической обструктивной болезни легких. Научные ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация» 2016. Т. 33. № 5(226). С. 15-20.
- Коррейя Л.Л., Лебедев Т.Ю., Ефремова О.А., Процаев К.И., Литовченко Е.С. Проблема полиморбидности при сочетании Хронической обструктивной болезни легких и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия «Медицина. Фармация» 2013. Т. 21. № 4 (147). С. 12-17.
- Оболонкова Н. И. Влияние иммунокоррекции с применением тималина на эффективность комплексного лечения больных хронической обструктивной болезнью легких осложненной хроническим легочным сердцем: диссертация ... кандидата медицинских наук: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань, 2006. 100 с.
- Ходош Э.М., Ефремова О.А. Классификация ХОБЛ в аспекте GOLD (2007, 2011-2014): от стадии до групповой принадлежности. Научные ведомости БелГУ. Серия «Медицина. Фармация» 2015. 16 (213). С. 5 - 11.
- Хмелькова М.А. Легочная гипертензия у больных хронической обструктивной болезнью легких и возможности ее медикаментозной коррекции: диссертация ... кандидата медицинских наук. Автореф. дис. ... к-та мед. наук. М., 2005. 121 с.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению Хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014. 3. С. 15-54.

7. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone protonate and survival in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2007. 356. Pp 775-789.

8. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007. 29. Pp. 1224-1238.

9. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Scientific information and recommendations for COPD programs. Updated 2013. URL:

[http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013Feb13.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013Feb13.pdf) (date of access: January 10, 2017)

10. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. 151. Pp. 1418-1422.

11. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman S.P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with COPD. *Thorax.* 2005. 60. 925-931.

12. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997. 52. Pp. 43-47.

#### References

1. Efremova O.A., Khodosh E.M., Efimenko E.V. Diagnostic signs for a probabilistic assessment of the risk of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy.* 2016. Vol. 33. 5 (226). Pp. 15-20. *Russian.*

2. Correia L.L., Lebedev T.Yu., Efremova O.A., Proschaev K.I., Litovchenko E.S. The problem of polymorbidity in combination with chronic obstructive pulmonary disease and certain cardiovascular diseases. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy.* 2013. 21. № 4 (147). Pp. 12-17. *Russian.*

3. Obolonkova N.I. The influence of immunocorrection with the use of thymalin on the effectiveness of complex treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease complicated by chronic pulmonary heart: the dissertation ... Candidate of Medical Sciences: Avtoref. dis. ... c-ta med. nauk. Astrakhan, 2006. 100 p. *Russian.*

4. Khodosh E.M., Efremova O.A. Classification of COPD in the aspect of GOLD (2007, 2011-2014): from stage to group membership. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Series: Medicine. Pharmacy.* 2015. 16 (213). Issue 31. Pp. 5-11. *Russian.*

5. Khmelkova M.A. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and the possibility of its medication correction: Avtoref. dis. ... c-ta med. nauk. M., 2005. 121 p. *Russian.*

6. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevsky A.S., Leschenko I.V., Meshcheryakova N.N., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Federal Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulmonology.* 2014. (3). Pp. 15-54. *Russian.*

7. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone protonate and survival in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2007. 356. Pp. 775-789.

8. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007. 29. Pp. 1224-1238.

9. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Scientific information and recommendations for COPD programs. Updated 2013. URL:

[http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2013Feb13.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013Feb13.pdf) (date of access: January 10, 2017)

10. Seemungal T.A.R., Donaldson G.C., Paul E.A. et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. 151. Pp. 1418-1422.

11. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman S.P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with COPD. *Thorax.* 2005. 60. 925-931.

12. Zielinski J., MacNee W., Wedzicha J. et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1997. 52. Pp. 43-47.

**Оболонкова Наталья Ивановна**, доцент кафедры факультетской терапии, кандидат медицинских наук

**Масленников Андрей Анатольевич**, доцент кафедры факультетской терапии, кандидат медицинских наук

**Maslennikov Andrey Anatolievich**,  
PhD in Medicine, Associate Professor  
Department of Faculty Therapy  
**Obolonkova Natalya Ivanovna**,  
PhD in Medicine, Associate Professor  
Department of Faculty Therapy